

L3 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN
AN 2000-422947 [36] WP
DNC C2000-127947
TI New non-hygroscopic, thermally stable, crystalline salts of known
carbapenem antibiotic.
DC B02
IN CEGLIA, S S; MILLER, R A
PA (MERI) MERCK & CO INC
CYC 90
PI WO 2000032607 A1 20000608 (200036)* EN 12 C07D519-06

RW: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL
OA PT SD SE SL SZ TZ UG ZW

W: AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CR CU CZ DE DK DM EE ES
FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT
LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ
TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW

AU 2000017444 A 20000619 (200044)

US 6252063 B1 20010626 (200138)

A61K031-4995

EP 1135395 A1 20010926 (200157) EN

C07D519-06

R: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT
RO SE SI

JP 2002531459 W 20020924 (200278)

17

C07D519-00

<—

AU 758696 B 20030327 (200330)

C07D519-06

ADT WO 2000032607 A1 WO 1999-US27962 19991124; AU 2000017444 A AU 2000-17444
19991124; US 6252063 B1 Provisional US 1998-110345P 19981201, US
1999-432864 19991102; EP 1135395 A1 EP 1999-960580 19991124, WO
1999-US27962 19991124; JP 2002531459 W WO 1999-US27962 19991124, JP
2000-585248 19991124; AU 758696 B AU 2000-17444 19991124

FDT AU 2000017444 A Based on WO 2000032607; EP 1135395 A1 Based on WO
2000032607; JP 2002531459 W Based on WO 2000032607; AU 758696 B Previous
Publ. AU 2000017444, Based on WO 2000032607

PRAI US 1998-110345P 19981201; US 1999-432864 19991102

IC ICH A61K031-4995; C07D519-00; C07D519-06

ICS A61P031-04; C07D477-08; C07D477-14

AB WO 200032607 A UPAB: 20000801

NOVELTY - Carbapenem antibiotic salts (I) are new.

DETAILED DESCRIPTION - Carbapenem antibiotic salts of formula (I) are
new.

R- = besylate, tosylate, napsylate, saccharate or alizarate.

An INDEPENDENT CLAIM is also included for the preparation of (I).

ACTIVITY - Antibiotic.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - (I) are highly effective, broad spectrum antibiotics.

ADVANTAGE - The process provides non-hygroscopic, thermally stable,
crystalline salts of (I) which are readily obtained in a process which
serves to purify the product, thus avoiding the use of chromatographic
techniques. It avoids the problems of prior art processes which gave
unstable crystalline forms and it purifies (I) by removal of palladium,
ruthenium and tin contaminants. In tests, it was found that the normal
decomposition rate of the lyophilized chloride solid was 1.6A% per hour at
80 deg. C. The hemisulfate was less stable at this temperature
(2.7A%/hour). However, in complete contrast, the besylate was remarkably
stable even at 100 deg. C for 2 hours (less than 0.03A% degradation per
hour). Additionally, it was non-hygroscopic at 20, 40, 60 and 90% humidity
over 1 week.

Dwg. 0/0

FS CPI

FA AB: GI: DCN

MC CPI: B02-C01: B06-F05: B14-A01

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2002-531459
(P2002-531459A)

(43) 公表日 平成14年9月24日 (2002.9.24)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
C 0 7 D 519/00	3 1 1	C 0 7 D 519/00	3 1 1 4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/4995		A 6 1 K 31/4995	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/04		A 6 1 P 31/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2000-585248(P2000-585248)
(86) (22) 出願日 平成11年11月24日 (1999.11.24)
(85) 翻訳文提出日 平成13年5月31日 (2001.5.31)
(86) 国際出願番号 PCT/US99/27962
(87) 国際公開番号 WO00/32607
(87) 国際公開日 平成12年6月8日 (2000.6.8)
(31) 優先権主張番号 60/110,345
(32) 優先日 平成10年12月1日 (1998.12.1)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 メルク エンド カムパニー インコーポ
レーテッド
MERCK & COMPANY INC
OPORATED
アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
ュー 126
(72) 発明者 ミラー, ロス・エイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065-0907、ローウエイ、イースト・リ
ンカーン・アベニュー・126
(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルバペネム系抗生物質の結晶性塩

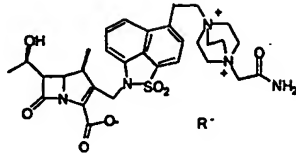
(57) 【要約】

非晶質で不安定なカルバペネム系抗生物質の結晶性の塩
が、ベシラート、トシラート、ナブシラート、サッカラ
ート、またはアリザラート塩の形成により得られる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の化学構造式：

【化1】

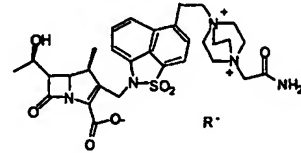


【式中、 R^+ は、ベシラート、トシラート、ナブシラート、サッカラート、またはアリザラートを表す】で表される化合物。

【請求項2】 該 R^+ がベシラートを表すことを特徴とする、請求項1の化合物。

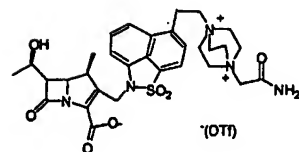
【請求項3】 次の化学式：

【化2】

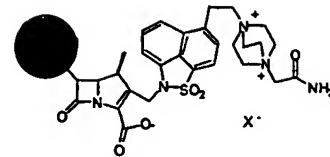


【式中、 R^+ は、ベシラート、ナブシラート、トシラート、サッカラート、及びアリザラートを表す】で表される化合物の調製プロセスであって、次の化学式：

【化3】



の活性エステルの水素化分解を含む、化合物Iの合成プロセスの最終ステップから得られることを特徴とする、請求項5のプロセス。



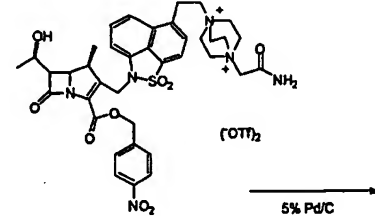
【式中の X^- は、出発物質に水溶性をもたらす対イオンである】で表される出発物質の水溶液を処理するステップを含むプロセス。

【請求項4】 該 X^- が塩化物イオン、トリフラート、ヘミ硫酸イオン、モブシラート、臭化物イオン、メシラート、または酢酸イオンであることを特徴とする、請求項3のプロセス。

【請求項5】 該 X^- がトリフラートであることを特徴とする、請求項4のプロセス。

【請求項6】 該出発物質が、以下の通り：

【化4】



【発明の詳細な説明】

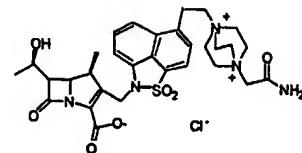
【0001】

(発明の背景)

本明細書で化合物I：

【0002】

【化5】



I

と呼ばれるカルバペネム系抗生物質は、米国特許第5,756,725号(WO 97/40048)に開示されており、非常に効果的な広いスペクトルを有する抗生物質であることが示されている。しかし、この化合物の市場投入に迫った形態への製剤化は、安定した結晶性の形態を得ることができないため、妨げられてきた。

【0003】

本発明以前には、化合物Iの精製はカラムクロマトグラフィーにより行われており、熱的及び加水分解的に不安定な非晶質の塩化物またはトリフラート塩が形成されるため、それらの製剤は低温で保管しなければならなかった。今や、本発明により、結晶化プロセスで容易に得られる、非吸湿性で熱的に安定した結晶性の塩が提供され、また、該プロセスは、生成物を精製する機能も果たすため、クロマトグラフィー技術の使用を回避することができる。

【0004】

(発明の概要)

本発明は、化合物Iの非常に安定した結晶性の塩、及びそれらの調製プロセス

に関するものであり、該プロセスは、特に汚染物質であるパラジウム、ルテニウム、及びビスの除去により、付随的に、化合物を精製する機能も果たす。

[0005]

また、本発明は、活性成分として化合物 I の塩のうちの 1 つを含有する医薬製剤にも関係する。

[0006]

更に、本発明は、本発明のそれらの塩を用いる感染症の治療法にも関係する。

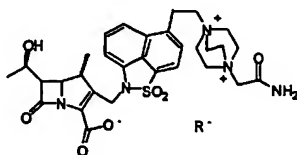
[0007]

(発明の詳細な説明)

本発明の化合物 I の塩は、以下の化学構造式：

[0008]

[化 6]



[式中の R⁻ は：

[0009]

[化 7]

反応が実施される温度は臨界的ではない。しかし、出発物質である化合物 I の安定性が限られているため、反応温度は約 5℃ から約 25℃ までに維持すべきであり、室温 (約 15℃ から約 25℃ まで) が好都合である。

[0014]

本発明によるプロセスの一つの実施態様では、アルカリ金属塩 M R⁻ での処理に適した化合物 I の溶液は、p-ニトロトルイル、ベンジル、アリルオキシ、または p-メトキシベンジルエステル等の化合物 I の活性エステルの水素化分解を伴う化合物 I の合成における最終ステップで得られる。

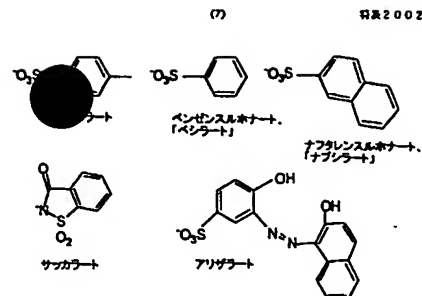
[0015]

実施例

ビナルテートビストリフラートの水素化及びベンゼンスルホン酸塩の結晶化

[0016]

[化 8]



から選択される] で示される如きものである。

[0010]

アニオンを形成するこれらの個々の塩は各分野で広く知られており、無毒で医薬的に許容可能なことが分かっている。

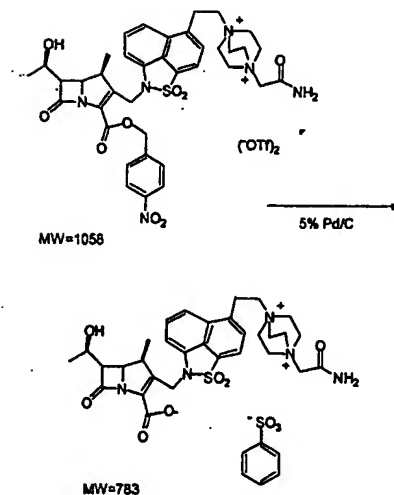
[0011]

本発明のそれらの塩の調製プロセスは、化合物 I の溶液を化学式 M⁺ R⁻ [式中、M⁺ はアルカリ金属カチオンである] のアルカリ金属塩で処理することを含む。アルカリ金属カチオンのグループはナトリウム (Na⁺)、カリウム (K⁺)、及びセシウム (Cs⁺) を含む。サブグループは Na⁺ 及び K⁺ を含み、このサブグループの典型例は Na⁺ である。

[0012]

本発明のプロセスのための出発物質を形成する化合物 I と組み合わせられる対イオンは、出発物質の水溶性の塩をもたらすあらゆる対イオン X⁻ を含む。そのような対イオンのグループは塩化物イオン、トリフラート、ヘミ硫酸イオン、モブシラート (4-モルホリンプロパンスルホン酸イオン)、臭化物イオン、酢酸イオン、及びメシラートを含む。サブグループは塩化物イオン及びトリフラートを含む。このサブグループの典型例はトリフラートである。

[0013]



[0017]

[表 1]

材料	量	モル	分子量
ビナリチメートビストリフラート	5000g	4.73	1058
5% Pd/C	1250g		
イソプロパノール	58L		
4-モルホリンプロパンスルホン酸	2971g	142	209.26
5N NaOH	1.42L	7.1	
トルエン	30L		
水	125L		
ベンゼンスルホン酸ナトリウム	12.5kg		

【0018】

4-モルホリンプロパンスルホン酸の塩酸化溶液は、2941gを58Lの水に溶解し、続いて、約1.4Lの5N NaOHを加え、最終的な溶液のpHを7.2にすることにより調整した。

【0019】

次いで、この溶液を5000gのビナリチメートビストリフラートに付加し、その後、58Lのイソプロパノールを加えた。得られたスラリーのpHは6.9であった。

【0020】

その混合物を脱気した後、1250gの5% Pd/Cを加え、その系を反応が終了するまで水素（40psi）下に置いた。得られた反応後の溶液のpHは6.3であった。

【0021】

触媒を濾過して取り除き、得られたケーキ状のスラリーを25Lの水で洗った。化合物Iカチオンの安定性を改善するため、その溶液を直ちに5℃に冷却した。

【0022】

その溶液をトルエン（25L）で洗浄し、層を分離させた。分離は5-10℃で行われ、明確な分離面ができたが、沈降に15分のエージングを要した。

【0023】

表

化合物	不純物合計量の増加率 (A%)	分解速度(A%/時)
化合物I塩化物、30分 80℃	0.8	1.6
化合物Iヘミ硫酸塩 25分80℃ 120分90℃	1.1 5.4	2.7
化合物Iベシラート 120分80℃	0.05	0.03
化合物Iサッカラート 80分80℃	0.15	0.15

【0029】

上記の表から分かるように、凍結乾燥された塩化物固体の典型的な分解速度は、80℃で、1時間当たり約1.6A%である。ヘミ硫酸塩は、この温度では安定性が優劣する。しかし、それとは全く対照的に、ベンゼンスルホナート塩は、100℃で2時間の条件においてさえ非常に安定している（1時間当たりの分解が0.03A%未満）。

【0030】

更に言えば、ベシラート塩は、1週間の間、20、40、60、及び90%の湿度で非吸湿性である。

洗浄されたその溶液を、20℃の37.5Lの水中にベンゼンスルホン酸ナトリウム（12.5kg）を溶解させた溶液に加えた。

【0024】

その溶液とベンゼンスルホン酸ナトリウム水溶液は、ネフロスを取り除くため、0.45μmのシンジフィルターを備えた注射器を介して加えられた。その洗浄された溶液を加える前に、ベンゼンスルホン酸ナトリウム水溶液のpHをチェックし、適当な量の0.002M Tris-HCl溶液で6.3に調整した。

【0025】

得られたスラリーを5℃に冷却して濾過し、スラリーを1:1のIPA:水で洗浄した後、純粋な水で洗浄した。

その固体を周囲温度における真空下で乾燥させた。

【0026】

上記の実施例で使用されたベンゼンスルホン酸ナトリウムを、R⁻イオン【ここで、R⁻は、トシラート、ナブシラート、サッカラート、及びアリザラートから選択される】の等モル量のアルカリ金属塩で置き換えることを除き、上記の実施例で説明されているのと実質的に同じ手順を用いることにより、化合物Iの対応する塩が生成された。

【0027】

本発明による結晶性の塩のうちの幾つか特定の塩の安定性と、特定の非晶質の塩の安定性との比較が以下の表に示されている：

【0028】

【表2】

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年9月29日（2000.9.29）

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

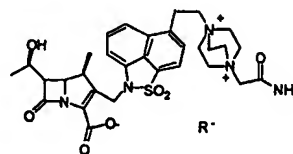
【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の化学構造式：

【化1】

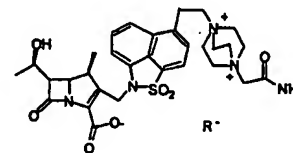


【式中、R⁻は、ベシラート、トシラート、ナブシラート、サッカラート、またはアリザラートを表す】で表される化合物。

【請求項2】 該R⁻がベシラートを表すことを特徴とする、請求項1の化合物。

【請求項3】 次の化学式：

【化2】



特許2002-531459